Ueber acylierte und chloracylierte Ester der p-Oxy-benzoesäure, m-Chlor-p-oxy-benzoesäure und Di-(p-Oxy-benzoesäure) und die Beziehungen ihrer chemischen Konstitution zu ihrer antimikroben Wirkung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

zur Genehmigung eingereicht von

Jakob Mendelsohn
aus Posen

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1932

Tag der Promotion: 1. März 1933

Jena 1933

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G. m. b. H., Jena

27 9

Referenten: Prof. Dr. Th. Sabalitschka
Prof. Dr. C. Mannich

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Theoretischer Teil.

Unter den von Sabalitschka und seinen Mitarbeitern[1]) untersuchten Derivaten der p-Oxy-benzoesäure befanden sich zahlreiche Stoffe mit beachtenswerter bactericider Wirkung. Eine starke antimikrobe Wirksamkeit zeigten unter anderem die Derivate der p-Oxy-benzoesäure, deren phenolische Hydroxylgruppe mit Alkylgruppen veraethert waren. Es schien daher von Wichtigkeit, auch den Einfluß festzustellen, den die Substitution von Acylresten in die Phenolgruppe der p-Oxy-benzoesäure-derivate auf die bactericide Wirkung ausübt, um so mehr, als seit langem die therapeutische also ebenfalls biologische Wirkung von Acylderivaten in der Praxis verwertet wird. An Hand der zu ermittelnden mikrobiologischen Wirkung sollten sodann Rückschlüsse auf die Beziehungen zwischen der Konstitution der betreffenden Substanzen und ihrer biologischen Wirkung gezogen werden.

Auf Anregung von Herrn Professor Dr. Dr. Th. Sabalitschka war daher

1. eine Anzahl acylierter p-Oxy-benzoesäure-ester herzustellen,
2. deren antimikrobe Wirkung vergleichend zu prüfen.

I.

Es wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

1. Acetyl-derivate des Methyl-, Aethyl-, Propyl-, Benzyl-esters, Chloracetyl-derivate des Methyl-, Aethyl-, Propyl- und Butylesters der p-Oxy-benzoesäure, Propionyl-derivate des Methyl- und Propyl-esters derselben Säure, Benzoyl-derivate des Methyl-, Aethyl-, Propyl-, Butyl- und Benzyl-esters, Chlorbenzoyl-derivate des Methyl-, Aethyl-, Propyl-, Butyl- und Benzyl-esters der p-Oxy-benzoesäure.
2. Acetyl-derivate des Methyl- und Aethylesters, Benzoyl-derivate des Methyl-, Aethyl- und Propyl-esters der m-Chlor-p-Oxy-benzoesäure.
3. Acetyl-derivate des Methyl-, Aethyl- und Propyl-esters der Di-(p-Oxy-benzoesäure).

Von den verschiedenen in der Literatur bekannten Methoden benutzte ich zuerst die Einwirkung des freien Säurechlorids bzw.

1) Pharm. Monh. H. 5, 235 (1924); Pharm. Ztg. 71, 834 (1926); Desinf. 11 Heft 7—10 (1926); Schweiz. Apoth.-Ztg. 65, 169 (1927); Apoth.-Ztg. 43, 670 (1928); Helv. pharm. act. 3, 103 (1928); Arch. Pharm. Ber. deutsch. pharm. Ges. 267, 675 (1929); Pharm. Ztg. 75, 454; Arch. d. Pharm. 269, 228 (1931).

Säure-Anhydrids auf die phenolische Hydroxylgruppe [2]). Diese primitivste Methode führte hier bei den Estern der p-Oxy-benzoesäure nur dann zum Erfolg, wenn der Umsatz durch mehrstündiges Erwärmen gefördert wird. Auch dann ist der Reaktionsverlauf ein sehr langsamer und unvollkommener, insbesondere falls die Ester teilweise als feste Substanz im Reaktionsmedium vorhanden sind. Auch staubfeines Pulverisieren führte zumal bei Verwendung größerer Substanzmengen kaum zu einer Verbesserung, denn die festen Ester sinterten während der Umsetzung zusammen und bildeten Klumpen. Auf diesem Wege stellte ich den p-Acet-oxy-benzoesäure-methyl- und -propyl-ester her.

Eine wesentliche Beschleunigung der Umsetzung brachte erst das Arbeiten im indifferenten Lösungsmittel, und zwar hat die Wahl des Solvens nach dem Gesichtspunkt zu erfolgen, daß nicht nur der Ausgangsstoff, sondern auch das entstehende Produkt während der Reaktion gelöst bleibt. Für die Herstellung der Acetyl- und Propionyl-Verbindungen benutzte ich daher Aether, für die Benzoyl-Verbindungen Benzol als Lösungsmittel.

Die eben geschilderten Wege sind dadurch charakterisiert, daß bei ihrer Anwendung freie Säure auftritt. Dies führt unter Umständen, da Säure, wenn auch in geringem Umfang, verseifend wirkt, zu Störungen des Reaktionsverlaufs. Es erweist sich daher als notwendig, durch Zugabe neutralisierender Zusätze die entstehenden Säuremengen successiv aus der Reaktion herauszunehmen. Nach Claisen [3]) wurde zu diesem Zweck bei der Darstellung des p-Benzoyl-oxy-benzoesäure-propyl- und -butyl-esters, sowie des m-Chlor-p-benzoyl-oxy-benzoesäure-methyl- und -aethyl-esters wasserfreies Kaliumcarbonat verwandt. Infolge Vermeidung des Feuchtigkeitszutritts eignet sich dieses Verfahren auch zum Arbeiten mit wasserempfindlichen Acylierungsmitteln.

Zur Darstellung des p-Acet-oxy-benzoesäure-aethyl-esters, des p-Benzoyl-oxy-benzoesäure-methyl-, -aethyl- und -benzyl-esters, des p-(p-Chlor-benzoyl-oxy)-benzoesäure-methyl-, -aethyl-, -propyl-, -butyl- und -benzyl-esters, des Methyl- und Aethyl-esters der m-Chlor-p-acet-oxy-benzoesäure benutzte ich die Schotten-Baumannsche Methode [4]). Sie dient bekanntlich häufig zur Erkennung von phenolischen Hydroxylgruppen, sowie zur Feststellung einer aromatischen Amino- oder Iminogruppe. Ihre Anwendung beschränkt sich auf Acylierungsmittel, die wie die bei vorstehenden Verbindun-

2) Houben-Weil II, 500.
3) A. 401, 27.
4) B. 19, 3218.

gen angewandten in verdünnter Lauge nur langsam zersetzt werden. Die umzusetzende Substanz wurde in etwas mehr als der berechneten Menge 10prozentiger Natronlauge gelöst und das entsprechende Acylierungsmittel unter Kühlung des Redaktionsgemisches tropfenweise hinzugegeben. Das in wäßriger Lösung befindliche Natriumphenolat der p-Oxy-benzoesäure-ester vereinigt sich hierbei mit dem Acylrest unter Austritt von Natriumchlorid- oder Acetat, je nachdem, ob Säurechlorid oder Säureanhydrid verwandt war. Ein Zusatz geringer Aethermengen [5]) begünstigt die Ausbeute.

Wie schon erwähnt, versagt die Schotten-Baumannsche Methode bei Verwendung von Verbindungen, die wie das Chloracetylchlorid und das p-Acet-oxy-benzoylchlorid gegen Lauge oder Wasser unbeständig sind. Für die Herstellung der Verbindungen von diesem Typus lag daher die Notwendigkeit vor, statt der Lauge eine Base ohne verseifende Eigenschaften zu verwenden und außerdem die Gegenwart von Feuchtigkeit zu vermeiden. Beide Forderungen sind in der Methode von Einhorn [6]) erfüllt. Das Acylierungsmittel und die bei der Acylierung entstehende Säure wird hier statt mit wäßriger Lauge durch Pyridin gebunden. Der Reaktionsmechanismus ist nämlich nach Dennstedt und Zimmermann [7]), die die Einwirkung von Acetylchlorid auf Pyridin studierten, so zu deuten, daß sich zunächst aus dem Säurechlorid und dem Pyridin unter Uebergang des dreiwertigen Stickstoffes in fünfwertigen eine Anlagerungsverbindung bildet und diese dann weiter mit der zu acylierenden Substanz reagiert. Auf diesem Wege stellte ich den Methyl-, Aethyl-, Propyl- und Butyl-ester der p-Chlor-acet-oxy-benzoesäure, sowie den Methyl- und Aethyl-ester der p-(p-Acet-oxy-benzoyl-oxy)-benzoesäure dar.

Zur Synthese des p-Acet-oxy-benzoesäure-propyl-esters, des Methyl- und Propyl-esters der p-Propionyl-oxy-benzoesäure und des p-(p-Acet-oxy-benzoyl-oxy)-benzoesäure-propyl-esters verwandte ich eine in der Literatur noch nicht erwähnte Acylierungsmethode, die ohne jeden Ueberschuß an Alkali und bei gleichzeitigem Ausschluß von Feuchtigkeit arbeitet. Es handelt sich um die Umsetzung der Natriumphenolate der p-Oxy-benzoesäure-ester mit Säurechlorid bzw. Anhydrid. Die Darstellung der Natriumverbindung bietet nach dem Verfahren von Sabalitschka und Schweitzer [8]) keine Schwierigkeiten, zumal auf diese Weise in einem Arbeitsgang ein fast völlig trockenes Produkt erhalten wird. Die Acy-

5) Pschorr, B. 32, 3405.
6) A. 301, 95.
7) B. 19, 75
8) Arch. d. Pharm. 267, 684 (1929).

lierung erfolgte durch Zutropfen des jeweiligen Acylierungsmittels in einer Aufschlemmung des Natriumphenolats in Aether. Da die Umsetzung trotz Eiskühlung vielfach stürmisch verläuft, ist auch das Acylierungsmittel zweckmäßig mit Aether verdünnt anzuwenden. Im Verlauf der Reaktion scheidet sich das Salz der an das Acylierungsmittel gebundenen Säure aus, während das Acylderivat in aetherische Lösung übergeht. Bei in Aether schwer löslichen Verbindungen verwendet man ein entsprechend geeigneteres Lösungsmittel, z. B. Benzol oder Chloroform.

II.

Zur Prüfung der hergestellten Stoffe auf ihre biologische Wirksamkeit diente die Ermittlung der geringsten Molkonzentration, in der die Substanzen unter bestimmten Versuchsbedingungen die Hefegärung gerade vollkommen verhinderten. Nach Sabalitschka [9]) ist nicht die vorhandene Konzentration, sondern das Verhältnis der vorhandenen Stoffmenge zur Anzahl der Keime für die Wirkung ausschlaggebend. Daher ging ich, um die Empfindlichkeit der Untersuchungsmethode zu erhöhen, stets von 0,05 g Hefe aus. Diese kam auf 10 ccm einprozentiger Traubenzuckerlösung, die zugleich die zu prüfenden Stoffe enthielt, bei 37° zur Einwirkung. Da die Verbindungen in Wasser sehr wenig löslich waren und infolgedessen die Gärung im wäßrigen Medium nicht verhinderten, mußte zur Erhöhung der Löslichkeit bei den Versuchen mit fünfprozentigem Alkohol gearbeitet werden. Auch unter diesen Bedingungen konnte lediglich bei einigen Substanzen eine Verhinderung der Gärung erzielt werden.

Mit dem Ausscheiden der anderen Verbindungen ist deren biologische Unwirksamkeit natürlich nicht erwiesen, vielmehr beschränkt sich das Ergebnis der Versuche auf die Feststellung, daß diese bei den angewandten und den experimentellen Bedingungen praktisch möglichen Konzentrationen eine meßbare Wirkung nicht ergaben.

Vergleicht man die gemachten Beobachtungen mit den von Sabalitschka und seinen Mitarbeitern an den entsprechenden Verbindungen mit freier phenolischer Hydroxylgruppe festgestellten Wirkungsgraden, so zeigt sich, daß die Einführung des Acetylrestes die antimikrobe Wirkung nicht wesentlich verändert. Dies ist hingegen bei der Chloracetylierung in deutlichem Maße der Fall, welche die antimikrobe Wirkung erhöht.

9) Pharm. Ztg. 1930.

Versuchsteil.

I.

A. Acyl-Derivate der p-Oxy-benzoesäureester

p-Acet-oxy-benzoesäure-methylester.

Der Ester wurde zuerst von Hössle [10]) durch Erhitzen von Essigsäure-Anhydrid und p-Oxy-benzoesäure-methylester auf dem Wasserbade erhalten. Demgemäß erhitzte ich 15 g p-Oxy-benzoesäure-methylester und 11 g Essigsäure-Anhydrid (1,1 Mol) 4 Stunden auf dem Wasserbade bei 95°, wobei Lösung eintrat. Nach dem Erkalten erstarrte das Gemisch bei etwa 60°. Das Reaktionsgemisch wurde mehrfach mit 7prozentiger Natronlauge zur Entfernung unveränderten Methylesters und Essigsäure-Anhydrides geschüttelt, hierauf getrocknet und aus einem Aether-Petrolaethergemisch zweimal umkristallisiert. Lange Nadeln. Schmp. 85°. Ausbeute 80% der Theorie. Leicht löslich in Aether, Alkohol, Chloroform, schwer löslich in Ligroin, Petrolaether.

Zum Beweis der chemischen Konstitution der Verbindungen dienten neben der üblichen Elementaranalyse, Verseifungen und Molekulargewichtsbestimmungen. Zur Verseifung wurde n/2 alkoholische Kalilauge angewendet, die ich in der drei- bis vierfachen Menge des errechneten Neutralisationswertes verwandte. Die Verseifung dauerte je nach der Struktur der Verbindung verschiedene Zeiten durchschnittlich zwanzig Stunden und erfolgte durch Erhitzen auf dem Wasserbade am Rückflußkühler. Um ein Angreifen des Stopfens zu vermeiden, benutzte ich Kolben mit eingeschliffenem Rohr. Der Angriff der Glaswandung durch die Lauge kann bei dem längeren Kochen Fehler verursachen. Der Zutritt von Luftkohlensäure ist durch ein Natronkalkrohr zu verhindern. Die Verseifung

10) J. pr. 49, 502.

gibt infolge der Zerlegung der Verbindung in ihre Bestandteile im Gegensatz zur Elementaranalyse Anhaltspunkte für die Struktur der zu untersuchenden Substanzen. Zur Titration diente Nilblausulfat in 0,1prozentiger alkoholischer Lösung. Phenolphthalein ist, wie sich aus der starken Hydrolyse der Salze der p-Oxy-benzoesäure bereits theoretisch ergibt, unbrauchbar [11]). Zur Molekulargewichtsbestimmung verwandte ich die Methode von Rast [12]). Sie beruht auf der hohen Molekulardepression des Camphers (40°/Mol) und gestattet auf Grund dieser Tatsache das Arbeiten mit geringen Substanzmengen unter Verwendung gewöhnlicher Thermometer und eines Schmelzpunktsapparates. Der zu untersuchende Stoff wird mit der fünf- bis zehnfachen Menge reinen Camphers verschmolzen und eine Probe des Schmelzgutes in eine Schmelzpunktskapillare verbracht. Dann beobachtet man den Temperaturpunkt, an dem der Inhalt der Kapillare gerade zusammenfließt. Aus der kryoskopischen Depression berechnet sich das Molekulargewicht nach der bekannten Formel:

$$DT = \frac{40 \cdot 1000\ g}{M \cdot G}$$

wobei g das Substanzgewicht, G die eingewogene Camphermenge, M das Molekulargewicht und DT die Depression gegen den Schmelzpunkt des reinen Camphers (179°) bedeutet. Die Methode lieferte zufriedenstellende Ergebnisse.

Mol.-Gew. nach Rast:

Einwaage: 0,213 g, Campher: 2,241 g (F = 179°),
DT ber. = 19,60, Gef.: DT = 19,7°.

p-Acet-oxy-benzoesäure-aethylester.

8 g p-Oxy-benzoesäure-aethylester wurden mit 6 g Essigsäureanhydrid, das nach Pschorr [13]) in 20 ccm Aether gelöst war und 50 ccm n/1 Kalilauge (2,8 g) durchgeschüttelt. Der Zusatz von Aether erwies sich insofern als vorteilhaft, als hierdurch die sonst leicht

11) Arch. d. Pharm. 1931 S. 237 (Sabalitschka und Jeglinski).
12) B. 55 S. 1051, S. 3727.
13) B. 32, 3405.

eintretende Bildung eines Niederschlages vermieden wird, der unverändertes Anhydrid enthält, vielmehr durch Schaumbildung die Umsetzung gefördert wird. Das Reaktionsprodukt nutschte ich nach Abdampfen des Aethers von dem flüssigen Anteil ab, schüttelte es zwecks Reinigung dreimal kräftig mit 7prozentiger Natronlauge durch und aetherte im Scheidetrichter aus. In dem mit Natriumsulfat getrockneten Aether verblieb nach dem Abdunsten ein Oel, das nach mehrstündigem Stehen im Vacuumexsiccator zu Kristallblättchen erstarrte, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aether-Petrolaethergemisch den Schmelzpunkt 31° ergaben. Ausbeute 75%. Löslichkeit wie beim Methylester.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 14,3 ccm n/2 KOH entsprechend 401,8 mg KOH, berechnet waren 404,4 mg KOH,

Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,193 g, Campher: 2,081 g
Berechnet: DT = 17,8°, gef.: DT = 17,9°.

p-Acet-oxy-benzoesäure-propylester.

Das zu diesem Präparat benötigte Natriumphenolat des p-Oxybenzoesäure-propylesters wurde nach Sabalitschka und Schweitzer in folgender Weise synthetisiert [14]): Man löst unter Schütteln trockenes, gepulvertes Alkali in Methylalkohol. Dieser Lösung fügt man eine ebenfalls methylalkoholische Lösung von etwas mehr als der berechneten Menge des entsprechenden p-Oxy-benzoesäureesters hinzu und fällt aus dem Gemisch durch Zugabe von etwa der zehnfachen Menge Aether das Natriumphenolat aus. Der Umsatz wird durch nochmaliges kräftiges Umschütteln beendet, das in Aether unlösliche Natriumphenolat abgesaugt und im Trockenschrank vollends getrocknet. 10 g wasserfreie Natriumverbindung des Propylesters wurde in 100 ccm wasserfreiem Aether unter Eiskühlung und ständigem Schütteln tropfenweise mit 5 g Essigsäureanhydrid, das in 20 ccm Aether gelöst war, versetzt. Das entstandene Gemisch wurde mit 7prozentiger Natronlauge dreimal durchgeschüttelt, wobei sich der Bodensatz von Natriumacetat auflöste. Die aetherische Schicht trennte ich im Scheidetrichter von der wäßrig-

14) Arch. d. Pharm. 267, 634 (1929).

alkalischen und wusch mehrfach mit Wasser nach. Nach dem Trocknen und Abdunsten des Aethers hinterblieb ein hellgelbes Oel, das ohne Zersetzung bei 16 mm/168—170° überging. Ausbeute 70%.

Löslichkeit wie bei der vorhergehenden Verbindung.
Verseifung: 0,4234 g der Substanz verbrauchten 11,3 ccm n/2 KOH entsprechend 317,5 mg KOH, berechnet waren 320,9 mg KOH, Mol.-Gew. 222,1 $C_{12}H_{14}O_4$
Substanz: 0,1517 g
CO_2: 0,3602 g H_2O: 0,0868 g,
Berechnet: 64,84% C, 6,35% H,
Gefunden: 64,75% C, 6,4 % H.

p-Acet-oxy-benzoesäure-benzylester.

Darstellung des p-Oxy-benzoesäure-benzylesters.

Der zu diesem Präparat benötigte p-Oxy-benzoesäure-benzylester wurde zuerst von Boldt [15]) vermittels Erhitzen einer mit Salzsäure gesättigten Lösung von p-Oxy-benzoesäure in der fünffachen Menge Benzylalkohol hergestellt, wobei die Ausbeute nur 13% betrug. Ich versuchte daher den Ester auf andere Weise darzustellen. Das Natriumsalz der p-Oxy-benzoesäure setzte ich mit Benzylchlorid um. Das Salz erhielt ich aus einer wäßrigen Lösung stöchiometrischer Mengen Natriumkarbonats und p-Oxy-benzoesäure als in Wasser sehr leicht lösliche zentimeterlange Nadeln. Die Umsetzung geschah mit Rücksicht auf die beträchtliche Flüchtigkeit des Benzylchlorids im Autoklaven und verläuft nach der Gleichung:

$$HO \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot Na + Cl \cdot CH_2 \cdot C_6H_5 = NaCl + HO \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot CH_2 \cdot C_6H_5.$$

Die Reaktion ergab beim Erhitzen auf 170° infolge teilweisen Zerfalls des Salzes in Natriumphenolat und CO_2, der sich schon an dem starken Ansteigen des Drucks zeigte, sehr schlechte, bei Erhitzen auf 120° etwas bessere Ausbeute. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trennung von unverändertem Salz mittels Aether er-

15) Dissert. Berlin 1928.

schöpft, und dieser sowie das nicht in die Reaktion eingegangene Benzylchlorid zuerst bei Atmosphärendruck, dann im Vacuum abdestilliert. Es hinterblieb ein braunes Oel, aus dem sich nach zwei Tagen im Vacuumexsiccator die weißen Kristallnadeln des Esters abschieden. Da auch hier die Ausbeute (zirka 20%) unbefriedigend war, wurde die Reaktion unter Anwendung des Bleisalzes der p-Oxy-benzoesäure wiederholt. Das Bleisalz wurde aus einer wäßrigen p-Oxy-benzoesäurelösung durch Zusatz äquivalenter Bleikarbonatmengen als in Wasser schwer lösliche, silberglänzende Blättchen erhalten. Auch diese Umsetzung lieferte keine nennenswert besseren Resultate. Außerdem wurde die Veresterung mit 80prozentiger Schwefelsäure als Katalysator durchgeführt. Bei Anwendung von konzentrierter Schwefelsäure verharzt bekanntlich der Benzylalkohol [16]), und zwar unter beträchtlicher Wärmeentwicklung, während bei 80prozentiger Schwefelsäure nur ein geringer Teil verharzte. Es konnten aber nach der Vacuumdestillation auch hier nur geringe Estermengen isoliert werden. Deshalb bereitete ich den Ester durch Umsetzung des Natriumsalzes mit Benzylchlorid, da hierbei noch die günstigsten Ausbeuten erzielt wurden.

Zu 7,6 g in 33 ccm n/1 Kalilauge gelöstem Benzylester ließ ich unter ständigem Schütteln und Eiskühlung 3,5 g in Aether gelöstes Essigsäureanhydrid zutropfen. Der entstandene Niederschlag wurde mit Aether aufgenommen und die Aetherlösung zwecks Reinigung mit 7prozentiger Natronlauge im Scheidetrichter durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdunsten des Aethers resultierten weiße Nadeln, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aether-Petrolaethergemisch den Schmelzpunkt 45,5° zeigten.

Leicht löslich in Methylalkohol, Aethylalkohol, Aether, schwer löslich in Petrolaether, Ligroin.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 11,2 ccm n/2 KOH, entsprechend 314,7 mg KOH, berechnet waren 311,6 mg KOH,

Mol.-Gew. nach Rast:

Einwaage: 0,243 g, Campher: 2,156 g,
Berechnet: DT = 16,7°, Gefunden: DT = 17°.

p-Propionyl-oxy-benzoesäure-methylester.

16) Hollemann, Lehrb. d. org. Chemie, 1924 S. 369.

Wegen der raschen Zersetzung des benutzten Propionylchlorides an der Luft mußte unter Feuchtigkeitsausschluß gearbeitet werden. Es wurde das Natriumsalz des p-Oxy-benzoesäure-methylesters verwendet, das nach Schweitzer [17]) nach folgender Methode sehr leicht zugänglich ist. Eine aetherische Lösung des p-Oxy-benzoesäure-methylesters wurde mit der berechneten Menge methylalkoholischer Natronlauge versetzt. Hierbei fällt das gesuchte Natriumsalz, da es weder in Aether noch in Methylalkohol löslich ist, aus. Durch Absaugen des flüssigen Anteils erhält man es bereits fast völlig trocken. Das Salz wird nun im Trockenschrank von den letzten Feuchtigkeitsspuren befreit.

8,5 g wasserfreies gepulvertes Natriumsalz des p-Oxy-benzoesäure-methylesters schlemmte ich mit 100 ccm wasserfreien Aethers auf. Das Reaktionsgefäß war mit einem doppelt durchbohrten Stopfen verschlossen, der den Tropftrichter sowie ein Calciumchlorid-Rohr trug. Aus dem Trichter tropften im Verlauf einer halben Stunde 4,6 g Propionylchlorid zu, wobei das Reaktionsgemisch ständig geschüttelt sowie mit Eis gekühlt wurde. Nach einer weiteren Viertelstunde schüttelte ich das Reaktionsgemisch mit 7%iger Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion im Scheidetrichter, wusch mit Wasser nach und trocknete den Aether mit Natriumsulfat. Nach dem Abdunsten des Aethers und Umkristallisieren aus Aether-Petrolaethergemisch resultierten Kristallblättchen vom Schm.-P. 43°. Leicht löslich in Methylalkohol, Aethylalkohol, Aether, Chloroform, schwer löslich in Benzin, Ligroin, Petrolaether.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 14,3 ccm n/2 KOH, entsprechend 401,8 mg KOH, berechnet waren 404,5 mg KOH,

Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,198 g, Campher: 2,073 g,
Berechnet: DT = 18,5°, Gefunden: DT = 18,7°.

p-Propionyl-oxy-benzoesäure-propylester.

Diese Verbindung stellte ich analog der vorigen aus 10,1 g Natriumverbindung des p-Oxy-benzoesäure-propylesters in 100 ccm trockenem Aether durch Zutropfen von 4,6 g Propionylchlorid her.

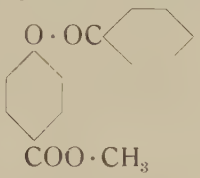
17) Arch. d. Pharm. 267, 634 (1929).

Der acylierte Ester ist ein in 7%iger Natronlauge unlösliches schwachgelbes Oel, das bei 16 mm/176° unzersetzt überdestillierte.

Verseifung: 0,431 g der Substanz verbrauchten 10,8 ccm n/2 KOH, entsprechend 303,4 mg KOH, berechnet waren 307,2 mg KOH, $C_{13}H_{16}O_4$, Mol.-Gew.: 236,1,
Substanz: 0,1631 g,

CO_2: 0,3946 g, H_2O: 0,1003 g,
Berechnet: 66,10% C, 6,83% H,
Gefunden: 65,98% C, 6,89% H.

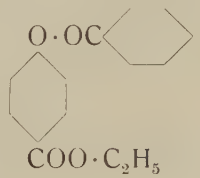
p-Benzoyl-oxy-benzoesäure-methylester.



Den Ester stellte Hössle [18]) bereits durch Erhitzen von Benzoylchlorid und p-Oxy-benzoesäure-methylester auf dem Wasserbade dar. Ich stellte dieses Acylderivat nach der Schotten-Baumannschen Methode her. 7,5 g Methylester wurden in 25 ccm 10%iger Natronlauge (2,3 g NaOH) gelöst und hierzu unter Schütteln und Eiskühlung 7 g Benzoylchlorid im Verlaufe einer halben Stunde tropfenweise zugegeben. Es bildete sich ein weißer, flockiger Niederschlag, der nach dem Verschwinden des Benzoylchloridgeruches abgenutscht wurde. Er lieferte aus heißem Aethylalkohol entsprechend der Literaturangabe kleine Nadeln mit dem Schmelzpunkt 135°.

Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,216 g, Campher: 1,962 g,
Berechnet: DT = 17,2°, Gefunden: DT = 17,5°.

p-Benzoyl-oxy-benzoesäure-aethylester.

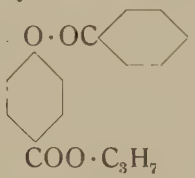


18) J. pr. 49 S. 502.

Auch dieser Ester ist bereits von Limpricht[19]) durch Schütteln von Benzylchlorid mit p-Oxy-benzoesäure-aethylester in Schwefelkohlenstoff bei Gegenwart von Aluminiumchlorid, von Löwenstein[20]) durch Schütteln von Benzoylchlorid mit der alkalischen Lösung des Aethylesters mit einem Schm.-P. von 94° erhalten worden. Der Ester wird im Gegensatz zu dem bereits in der Kälte in natronalkalischer Lösung zerfallenden Benzoylprodukt des m-Oxy-benzoesäure-aethylesters unter diesen Bedingungen nicht verseift. Ich stellte ihn analog den vorigen durch Zutropfen von 7 g Benzoylchlorid zu einer Lösung von 8,3 g p-Oxy-benzoesäure-aethylester in 25 ccm 10%iger Natronlauge her. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Petrolaethergemisch erhielt ich glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 94°.

Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,245 g, Campher: 2,143 g,
Berechnet: DT = 16,9°, Gefunden: DT = 17°.

p-Benzoyl-oxy-benzoesäure-propylester.

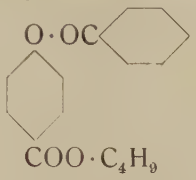


Eine Lösung von 9,5 g p-Oxy-benzoesäure-propylester in Benzol kochte ich mit 7 g Benzoylchlorid unter Zusatz von trockenem, fein gepulvertem Kaliumcarbonat in mehr als der stöchiometrischen Menge mehrere Stunden am Rückflußkühler, wobei ich zur Förderung der Reaktion von Zeit zu Zeit kräftig umschüttelte, so daß die jeweils gebildete freie Säure durch das Kaliumcarbonat aus der Reaktion herausgenommen werden konnte. Die Substanz wurde nach zweimaligem Durchschütteln des Benzols mit 7%iger Natronlauge im Scheidetrichter, Trocknen des Benzols mit Natriumsulfat sowie nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol-Petroleingemisch als lange Nadeln vom Schmelzpunkt 51° erhalten.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 10,5 ccm n/2 KOH, entsprechend 295,1 mg KOH, berechnet waren 296,2 mg KOH,
Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,236 g, Campher: 2,042 g,
Berechnet: DT = 16,3°, Gefunden: DT = 16,5°.

19) A. 303 S. 274.
20) B. 41, 3364.

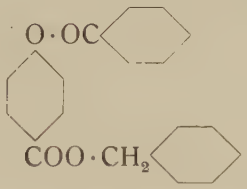
p-Benzoyl-oxy-benzoesäure-butylester.



Die Verbindung bereitete ich analog der vorigen aus 9 g Ester und 7 g Benzoylchlorid. Der durch Veresterung mit Salzsäure nach Claisen gewonnene Butylester wurde vorher zwecks Reinigung, da die Umkristallisation aus Alkohol eine ihm anhaftende Braunfärbung nicht beseitigte, bei 12 mm überdestilliert. Diese Reinigungsmethode erwies sich als sehr zweckmäßig, da sie den p-Oxy-benzoesäure-butylester ohne Zersetzung mit einem Schm.-P. von 72° entsprechend den Angaben von Boldt [20a]) lieferte. Der benzoylierte Ester bildete glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 64°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 10 ccm n/2 KOH, entsprechend 281 mg KOH, berechnet waren 282,3 mg KOH,
Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,087 g, Campher: 1,049 g,
Berechnet: DT = 11,1°, Gefunden: DT = 11,5°.

p-Benzoyl-oxy-benzoesäure-benzylester.



17,6 g Benzylester der p-Oxy-benzoesäure löste ich in 33 ccm n/1 KOH und versetzte mit 4,7 g Benzoylchlorid unter Eiskühlung und ständigem Schütteln. Der ausfallende Niederschlag wurde mit Benzol aufgenommen. Nach Durchschütteln des Benzols mit Natronlauge destillierte ich das Benzol ab und kristallisierte den Rückstand zweimal aus Benzol-Petroleingemisch um. Zentimeterlange Nadeln vom Schmelzpunkt 96°.

Die Substanz läßt sich ebenso wie die anderen Benzylester unzersetzt im Vacuum überdestillieren.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 8,9 ccm n/2 KOH, entsprechend 250,1 mg KOH, berechnet waren 253,0 mg KOH.

20a) Dissertation Berlin 1928.

Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,314 g, Campher: 2,145 g,
Berechnet: DT = 17,6°, Gefunden: DT = 18,0°.

B. Chlor-acyl-derivate der p-Oxy-bensoesäure-ester.

a) Chlor-acetyl-derivate.

Die Acylierung der Chloracetylderivate wurde mit Chloracetylchlorid vorgenommen. Das Säurechlorid wird bei Zutritt der Luftfeuchtigkeit allmählich zersetzt, so daß eine Acetylierung nach Schotten-Baumann ungeeignet wäre. Außerdem wird der Chloressigsäurerest von Alkalien nach kurzer Zeit zu Glykol bzw. Diglykolsäure[21]) verseift. Es mußte daher eine Methode gewählt werden, die einerseits unter Ausschluß von Feuchtigkeit arbeitet, andererseits unter sehr milden alkalischen Bedingungen vor sich geht. Diesen Anforderungen entspricht die Methode von Einhorn. Sie benutzt statt Natronlauge Pyridin. Hierbei ist für das Gelingen der Reaktion die Verwendung über Kali getrockneten Pyridins notwendig. Den zu acylierenden Stoff löst man in der zwei- bis fünffachen Menge Pyridin. Das Säurechlorid, das zur Mäßigung der Umsetzung zweckmäßig mit Chloroform verdünnt ist, wird unter ständigem Umschwenken des in eine Kältemischung eingestellten Kolbens tropfenweise zugegeben. Eine Rötung des Gemisches zeigt zu heftigen Umsatz an. Nach beendetem Zusatz läßt man eine längere Zeit bei 0° stehen, sodann gießt man das Gemisch in verdünnte Schwefelsäure, um das Pyridin zu entfernen, und wäscht mit Wasser bis zur neutralen Reaktion nach. Eine Reinigung in der oben geschilderten Weise durch Schütteln mit verdünnter Natronlauge ist wegen der soeben beschriebenen Verseifung des Chloracetyls nicht angängig.

p-Chlor-acet-oxy-benzoesäure-methylester.

Zu 5 g p-Oxy-benzoesäure-methylester, der in 5,4 g trockenem Pyridin (= 2 Mol.) gelöst war, wurde 4 g in Chloroform gelöstes

21) A. 144, 91.

Chloracetylchlorid im Verlaufe von 30 Minuten unter Eiskühlung und Schütteln zugetropft, nach Beendigung der Reaktion das Gemisch mit verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, mit Wasser nachgewaschen und im Scheidetrichter getrennt. Von der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung destillierte ich das Chloroform ab. Es hinterblieben Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Aether-Benzin weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 81° lieferten.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 17,4 ccm n/2 KOH, entsprechend 488,9 mg KOH, berechnet waren 491 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,198 g, Campher: 2,073 g,
Berechnet: DT = 16,7°, Gefunden: DT = 17,5°.

p-Chlor-acet-oxy-benzoesäure-aethylester.

Diese Verbindung erhielt ich analog der vorhergehenden, nur benutzte ich anstatt Chloroform Benzol als Lösungsmittel. Unter diesen Bedingungen trat eine Rotfärbung, welche bei Verwendung von Chloroform zu bemerken ist, nicht ein. Es kamen 5,5 g Aethylester in 5,4 g Pyridin und 4 g Säurechlorid zur Verwendung. Nach mehrfachem Umkristallisieren resultierten Kristalle vom Schmelzpunkt 58°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 16,3 ccm n/2 KOH, entsprechend 458,1 mg KOH, berechnet waren 462,7 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,192 g, Campher: 2,122 g,
Berechnet: DT = 14,9°, Gefunden: DT = 15,4°.

p-Chlor-acet-oxy-benzoesäure-propylester.

Auch dieser Stoff ließ sich ebenso wie der vorige aus 6 g Propylester in 5,4 g Pyridin unter Zusatz von 4 g Acetylchlorid nach

Einhorn darstellen. Glänzende Blättchen aus Benzol vom Schmelzpunkt 48°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 15,5 ccm n/2 KOH, entsprechend 435,6 mg KOH, berechnet waren 437,5 mg KOH, Mol.-Gew.: nach Rast:
Einwaage: 0,211 g, Campher: 1,982 g,
Berechnet: DT = 16,6°, Gefunden: DT = 17°.

p-Chlor-acet-oxy-benzoesäure-butylester.

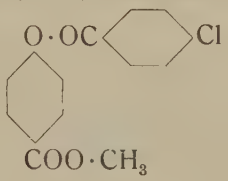
Die Darstellung dieser Substanz verlief wie bei den vorhergehenden unter Verwendung von 4,8 g Butylester in 4 g Pyridin vermittels Zusatz von 3 g Chloracetylchlorid. Glänzende Blättchen aus Benzol vom Schmelzpunkt 37°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 14,6 ccm n/2 KOH, entsprechend 410,3 mg KOH, berechnet waren 414,8 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,224 g, Campher: 2,364 g,
Berechnet: DT = 14°, Gefunden: DT = 14,6°.

b) p-Chlor-benzoyl-derivate.

Das Chlor-benzoylchlorid (Dracylchlorid) stellt eine ölige, stark lichtbrechende Flüssigkeit dar, die bei Eiskühlung in spießigen Nadeln erstarrt. Es zeigt einen dem Benzoylchlorid ähnlichen nur etwas stechenderen Geruch und ist gegen Wasser ebenso beständig wie dieses. Daher setzt es der Anwendung der Schotten-Baumann-schen Methode keine Schwierigkeiten entgegen. Das von den J.-G. Farbenfabriken A.-G. gelieferte Chlorid zeigte nach einmaliger fraktionierter Destillation hinreichende Reinheit.

p-(p-Chlor-benzoyl-oxy)-benzoesäure-methylester.

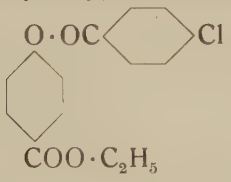


Die Herstellung geschah nach der Schotten-Baumannschen Methode. Im Gegensatz zu dem Chloracetylchlorid ist eine Abspaltung des im Ring stehenden p-Chloratoms, sowie eine Zersetzung der Carboxylchloridgruppe durch die verdünnte Kalilauge nicht zu befürchten. 5 g Methylester wurde in 40 ccm KOH (1,3 Mol.) gelöst und unter Eiskühlung sowie Schütteln 5,8 g in Aether gelöstes Chlorbenzoylchlorid tropfenweise im Verlauf einer halben Stunde zugesetzt. Es schied sich ein flockiger, weißer Niederschlag ab. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgefäß eine weitere halbe Stunde auf der Schüttelmaschine geschüttelt, bis der Geruch des Säurechlorids nahezu verschwunden war. Den weißen Niederschlag saugte ich auf der Nutsche ab und befreite ihn durch mehrfaches Schütteln mit 7prozentiger Natronlauge von unverändertem Ester, saugte wiederum ab und wusch mit Wasser zur Entfernung der Natronlauge nach. Das bei mäßiger Temperatur getrocknete Produkt wurde aus geringen Mengen Benzol umkristallisiert. Es resultierten Nadeln, die beim Abpressen zu glänzenden Blättchen verfilzten. Schmelzpunkt 136°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 10,2 ccm n/2 KOH, entsprechend 286,6 mg KOH, berechnet waren 289,7 mg KOH,

Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,234 g, Campher: 2,132 g,
Berechnet: DT = 15,1°, Gefunden: DT = 15,5°.

p-(p-Chlor-benzoyl-oxy)-benzoesäure-aethylester.

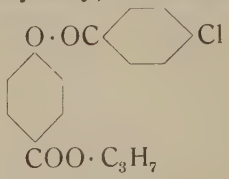


Die Darstellung verlief wie beim Methylester. Zu 5,5 g Aethylester, der in 40 ccm n/1 KOH gelöst war, tropften 5,8 g in Aether gelöstes Chlorbenzoylchlorid. Nach dem Umkristallisieren des Rohproduktes aus wenig Benzol ergaben sich Blättchen vom Schmelzpunkt 113°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 9,7 ccm n/2 KOH, entsprechend 272,6 mg KOH, berechnet waren 276,3 mg KOH.

Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,286 g, Campher: 2,244 g,
Berechnet: DT = 16,7°, Gefunden: DT = 17,1°.

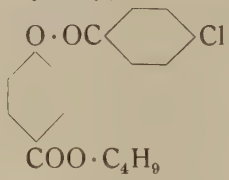
p-(p-Chlor-benzoyl-oxy)-benzoesäure-propylester.



Der Ester wurde analog dem vorigen aus 6 g Propylester in 40 ccm n/1 KOH und 5,8 g p-Chlor-benzoylchlorid hergestellt. Aus Benzol erhielt ich feine Nadeln vom Schmelzpunkt 79°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 9,3 ccm n/2 KOH, entsprechend 261,3 mg KOH, berechnet waren 264,1 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,301 g, Campher: 2,461 g,
Berechnet: DT = 15,4°, Gefunden: DT = 15,5°.

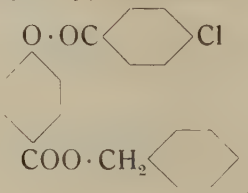
p-(p-Chlor-benzoyl-oxy)-benzoesäure-butylester.



Das Benzoyl-derivat stellte ich nach Schotten-Baumann aus 4,8 g Butylester in 30 ccm n/1 KOH und 4,4 g p-Chlorbenzoylchlorid her. Das getrocknete Rohprodukt wurde unter Zusatz von Knochenkohle aus wenig Benzol umkristallisiert. Weiße Blättchen vom Schmelzpunkt 82°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 9 ccm n/2 KOH, entsprechend 252,9 mg KOH, berechnet waren 253,1 mg KOH,
Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,304 g, Campher: 2,815 g,
Berechnet: DT = 12,99°, Gefunden: 13,4°.

p-(Chlor-benzoyl-oxy)-benzoesäure-benzylester.



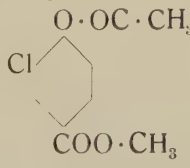
Ich erhielt diese Verbindung analog der vorigen aus 5,7 g p-Oxy-benzoesäure-benzylester in 30 ccm n/1 KOH durch Zugabe von 4,4 g p-Chlorbenzoylchlorid. Nach dem Umkristallisieren aus Aethylalkohol ergaben sich Blättchen, die den Schmelzpunkt 99,5° aufwiesen.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 8,1 ccm n/2 KOH, entsprechend 227,6 mg KOH, berechnet waren 229,6 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,231 g, Campher: 1,034 g,
Berechnet: DT = 24,3°, Gefunden: DT = 24,6°.

C. Acyl-derivate der m-Chlor-p-oxy-benzoesäureester.

Die als Ausgangssubstanzen benötigten m-Chlor-p-oxy-benzoesäureester stellte ich nach dem Verfahren von Mazzara und Roland [22]) dar. Diese ließen Sulfurylchlorid in molekularen Mengen auf den betreffenden Ester einwirken. Es ist darauf zu achten, daß die p-Oxy-benzoesäureester völlig trocken und fein gepulvert zur Chlorierung kommen, da das Sulfurylchlorid sich bei Anwesenheit von Feuchtigkeit zersetzt. Man erwärmt das Gemisch am Rückflußkühler auf dem Wasserbade, bis sich der Ester zu einer gelbgrünen Flüssigkeit gelöst hat. Das nach dem Erkalten sich ausscheidende Produkt mußte durch mehrfaches Umkristallisieren in Benzol-Benzin unter Zusatz von Tierkohle gereinigt werden. Die Ausbeuten bewegten sich zwischen 40—50%. Die Kaliumverbindungen der Ester sind in Lösung gelblich gefärbt. Die Darstellung der Chlorester gelang bemerkenswerterweise um so besser, je tiefer ihr Schmelzpunkt war. Es dürfte dies darauf zurückzuführen sein, daß die niederschmelzenden Ester mit dem Sulfurylchlorid eine homogene Flüssigkeit bildeten, während die höher schmelzenden teilweise als feste Anteile zwischen dem Sulfurylchlorid verteilt waren.

m-Chlor-p-acet-oxy-benzoesäure-methylester.

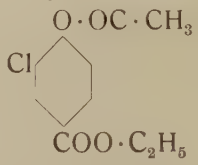


22) G. 29, I, 385; C. C. 1899, 2, 478.

Die Darstellung geschah nach der Schotten-Baumannschen Methode durch Versetzen des m-Chlor-p-oxy-benzoesäure-methylesters mit Essigsäureanhydrid in molekularen Verhältnissen. Ich verwandte 4,7 g Methylester, 2,6 g Essigsäureanhydrid und 1,4 g Kalilauge. Die Kristallisation aus Aether-Petrolein ergab Nadeln vom Schmelzpunkt 73°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 13,0 ccm n/2 KOH, entsprechend 365,3 mg KOH, berechnet waren 368,3 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,217 g, Campher 1,117 g,
Berechnet: DT = 34,0°, Gefunden: DT = 34,5°.

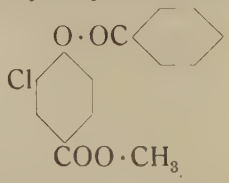
m-Chlor-p-acet-oxy-benzoesäure-aethylester.



Nach Mazzara-Roland [23]) schmilzt der aus Alkohol umkristallisierte Stoff bei 77/78°, nach Boldt [24]), der aus Benzol-Benzin umkristallisierte, bei 96,5°. Ich konnte die Angaben beider Autoren bestätigen. Der Ester bindet nämlich Kristallalkohol und diese Verbindung hat den niederen Schmelzpunkt. Im Trockenschrank verliert sie bereits bei 50° allmählich den Kristallalkohol. Die Darstellung der Acetylverbindung erfolgte analog den vorigen Substanzen aus 4,1 g Chlorester, 2,6 g Essigsäureanhydrid und 1,4 g KOH.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 12,2 ccm n/2 KOH, entsprechend 342,8 mg KOH, berechnet waren 347,0 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,226 g Campher: 1,843 g,
Berechnet: DT = 20,2°, Gefunden: 20,6°.

m-Chlor-p-benzoyl-oxy-benzoesäure-methylester.

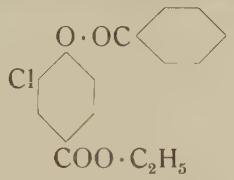


23) G. 29, I, 387; C.C. 1899, 2, 478.
24) Dissert. Berlin 1928.

Die Verbindung erhielt ich aus einer Lösung von 9,4 g m-Chlor-p-oxy-benzoesäure-methylester und 7 g Benzoylchlorid in siedendem Benzol unter Zusatz von feingepulvertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat durch mehrstündiges Kochen am Rückflußkühler. Weiße Nadeln aus Benzol-Benzin, die nach zweimaligem Umkristallisieren mit Knochenkohle den unveränderten Schmelzpunkt 105° zeigten.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 10,3 ccm n/2 KOH, entsprechend 289,4 mg KOH, berechnet waren 289,7 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,248 g, Campher: 1,973 g,
Berechnet: DT = 17,3°, Gefunden: DT = 17,5°.

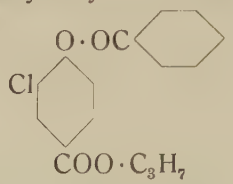
m-Chlor-p-benzoyl-oxy-benzoesäure-aethylester.



Die Darstellung verlief analog der der vorigen Substanz unter Verwendung von 8,3 g Chloraethylester und 7 g Benzoylchlorid unter Zusatz von Kaliumcarbonat. Weiße Nadeln aus Benzol-Benzin vom Schmelzpunkt 74°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 9,9 ccm n/2 KOH, entsprechend 278,2 mg KOH, berechnet waren 276,4 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,298 g, Campher: 1,987 g,
Berechnet: DT = 19,7°, Gefunden: DT = 20,2°.

m-Chlor-p-benzoyl-oxy-benzoesäure-propylester.



Analog dem vorigen dargestellt aus 9 g Propylester und 7 g Benzoylchlorid. Aus Benzol-Benzin erhielt ich zuerst ein gelbliches Oel, das im Vacuumexsiccator nach einiger Zeit zu weißen niedrigschmelzenden Nadeln erstarrte. Schmelzpunkt 39°.

Verseifung: 0,5 g der Substanz verbrauchten 9,5 ccm n/2 KOH, entsprechend 266,9 mg KOH, berechnet waren 264,2 mg KOH, Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,179 g, Campher: 1,024 g,
Berechnet: DT = 22°, Gefunden: DT = 22,6°.

D. Acetyl-derivate der p-(p-Oxy-benzoyl-oxy)-benzoesäureester.

p-Acet-oxy-benzoesäure.

Die zur Darstellung der Präparate benötigte p-Acet-oxy-benzoesäure wurde zuerst von Klepl [25]) beschrieben. Er stellte die Säure durch Erhitzen von p-Oxy-benzoesäure mit Essigsäureanhydrid dar. Eine weitere Methode beschreibt Kaufmann [26]). Dieser setzt die in Benzol, Toluol oder Xylol schwer lösliche Säure mit zugesetztem Essigsäureanhydrid um, wobei sie im Verlauf der Reaktion allmählich in Lösung geht, da die p-Acet-oxy-benzoesäure in den genannten Lösungsmitteln in der Hitze verhältnismäßig leicht löslich ist. Diese beiden ebenfalls von mir benutzten Methoden zeigten den Nachteil, daß die p-Oxy-benzoesäure bereits in Essigsäureanhydrid, sowie in der während der Reaktion gebildeten Essigsäure löslich ist, so daß beträchtliche Mengen unumgesetzten Ausgangsstoffes eine Verunreinigung des Endproduktes hervorrufen. Dies macht sich insbesondere bei der Darstellung von größeren Mengen störend bemerkbar, weil hierbei zu der notwendigen Umkristallisation aus heißem Benzol Mengen bis zu zwei Litern benötigt werden. Es wurde daher ein einfacherer Weg gewählt. Die Lösung von p-Oxy-benzoesäure in mehr als der berechneten Menge normaler Natronlauge wurde unter ständigem Schütteln mit Essigsäureanhydrid versetzt. Erst gegen Ende der Zugabe fiel die Acetylsäure aus. Eine weitere Menge wurde durch Zugabe der Essigsäure bis zur sauren Reaktion erhalten. Die Ausbeute war fast quantitativ und lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol das gewünschte Produkt in Form von silberglänzenden Blättchen mit dem Schmelzpunkt von 185°, der auch in der Literatur für die Säure angegeben wird.

p-Acet-oxy-benzoylchlorid.

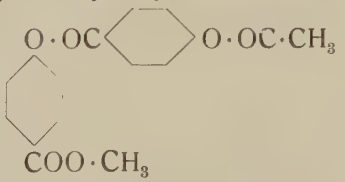
Zur Darstellung des Säurechlorids bediente ich mich des von Emil Fischer angegebenen Weges [27]). Seinen Angaben ist hinzuzu-

25) J. pr. 28 S. 211.
26) B. 42, 3482.
27) B. 52, 73.

fügen, daß für das Gelingen der Umsetzung der Ausschluß von Feuchtigkeit unbedingte Voraussetzung ist, daher müssen alle Ausgangsstoffe sorgfältig getrocknet werden. Selbstverständlich muß auch während der Reaktion auf Fernhaltung der Luftfeuchtigkeit geachtet werden. Einer Aufschlemmung von 60 g trockener, gepulverter p-Acet-oxy-benzoesäure in 120 ccm Tetrachchlorkohlenstoff wurden 68,5 g (etwas mehr als ein Mol.) frisches gepulvertes Phosphorpentachlorid zugefügt. Die Umsetzung vollzog sich in einem mit Chlorcalciumrohr verschlossenem Literkolben. Unter bald einsetzender stürmischer Reaktion, die zweckmäßig durch Eiskühlung zu mäßigen ist, und starker Salzsäuregasentwicklung tritt bald die Lösung ein. Der Umsatz wird durch mäßiges Erwärmen auf dem Wasserbade zu Ende geführt. Sodann filtriert man die Lösung durch Glaswolle in einen Claisenkolben von den Verunreinigungen ab. Das Lösungsmittel, Phosphoroxychlorid, sowie minimale Mengen von Phosphorpentachlorid destilliert man im Vacuum mit leuchtender Flamme ab. Die Apparatur wird hierbei durch einen zwischengeschalteten Chlorcalciumturm vor der Feuchtigkeit der Wasserstrahlpumpe geschützt. Nachdem alle vorerwähnten Stoffe übergegangen sind (etwa 82°), hinterbleibt eine schwachbraun gefärbte Flüssigkeit. Diese, das gesuchte Säurechlorid, wurde nicht, wie Fischer es tat, ebenfalls übergetrieben, sondern ergab bei Eiskühlung die langen Nadeln des p-Acet-oxybenzoylchlorids in bereits genügender Reinheit. Schmelzpunkt zirka 30° entsprechend den Literaturangaben.

Das p-Acet-oxy-benzoylchlorid wird durch wäßrige Natronlauge bereits in der Kälte merklich angegriffen, daher kam für die Darstellung seiner Acylderivate vornehmlich die Pyridinmethode nach Einhorn, sowie die Darstellung über das trockene Natriumsalz der p-Oxy-benzoesäureester in Betracht.

p-(p-Acet-oxy-benzoyl-oxy)-benzoesäure-methylester.

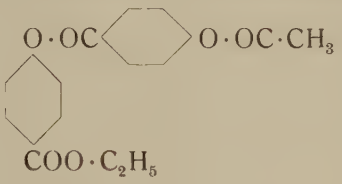


5 g Methylester wurden in 8 g Pyridin gelöst und in eine Kältemischung eingestellt. Der Lösung wurden im Verlauf einer halben Stunde 6,7 g in Benzol gelöstes p-Acet-oxy-benzoylchlorid tropfenweise zugesetzt. Die Reaktion wurde durch weiteres halbstündiges

Schütteln auf der Maschine beendet, und das Gemisch zur Entfernung des Pyridins mit 5prozentiger Schwefelsäure versetzt. Die hierbei teilweise ausfallende Substanz brachte ich durch weiteren Benzolzusatz wieder in Lösung. Die Benzollösung wurde hierauf im Scheidetrichter abgehoben und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol überließ ich der freiwilligen Verdunstung. Es hinterblieb ein weißer Rückstand, der mehrfach aus warmen Aethylalkohol umkristallisiert wurde. Die Substanz kristallisierte schließlich in feinen Blättchen vom Schmelzpunkt 126°.

Mol.-Gew.: 314,1
$C_{17}H_{14}O_6$,
Substanz: 0,1813 g,
CO_2: 0,4322 g, H_2O: 0,0716 g,
Berechnet: 64,95% C, 4,39% H,
Gefunden: 65,03% C, 4,32% H.
Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,298 g, Campher: 1,987 g,
Berechnet: DT = 19,1°, Gefunden: DT = 19,4°.

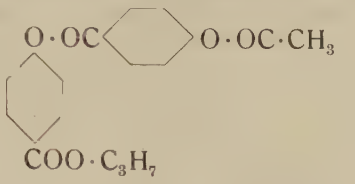
p-(p-Acet-oxy-benzoyl-oxy)-benzoesäure-aethylester.



Die Darstellung erfolgte aus 5,3 g Aethylester in 8 g Pyridin durch Zusatz von 6,7 g benzolischen p-Acet-oxy-benzoylchlorides analog dem vorigen Stoffe. Das Rohprodukt ergab aus verdünntem Aethylalkohol mehrfach umgelöst glänzende Kristallblättchen vom Schmelzpunkt 113°.

$C_{18}H_{16}O_6$,
Mol.-Gew.: 328,1
Substanz: 0,1735 g,
CO_2: 0,4192 g, H_2O: 0,0744 g,
Berechnet: 65,83% C, 4,91% H,
Gefunden: 65,9% C, 4,8% H.
Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,250 g, Campher: 1,063 g,
Berechnet: DT = 29,3°, Gefunden: DT = 29,2°.

p-(p-Acet-oxy-benzoyl-oxy)-benzoesäure-propylester.



6,7 g trockenen Natriumsalzes des p-oxy-benzoesäure-propylesters schlemmte ich in 100 ccm trockenem Aether auf und gab hierzu vermittles eines Tropftrichters 6,7 g in Aether gelöstes p-Acet-oxy-benzoylchlorid. Die Umsetzung geschah unter Eiskühlung durch Schütteln. Sodann filtrierte ich den Aether nach beendeter Reaktion von dem entstandenen Natriumchlorid in eine Kristallisationsschale ab und wusch den Rückstand einige Male mit Aether nach. Aus der aetherischen Lösung verblieb nach dem Abdunsten ein Oel, das im Vacuumexsiccator bald in Nadeln erstarrte. Durch Umkristallisation aus verdünntem Aethylalkohol resultierte die Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 71°.

$C_{19}H_{18}O_6$,
Mol.-Gew.: 342,1
Substanz: 0,1712 g,
CO_2: 0,4174 g, H_2O: 0,0796 g,
Berechnet: 66,64% C, 5,28% H,
Gefunden: 66,5% C, 5,2% H.
Mol.-Gew. nach Rast:
Einwaage: 0,312 g, Campher: 2,461 g,
Berechnet: DT = 14,8°, Gefunden: DT = 15,1°.

II.

Die Bestimmung der biologischen Wirkung der hergestellten Verbindung wurde an der obergärigen Brennereihefe Rasse M, die als Versuchsmaterial von der Hefezuchtanstalt des Instituts für Gärungsgewerbe, Berlin, bezogen wurde, durchgeführt.

Da die Substanzen sich bis auf wenige Ausnahmen als in Wasser außerordentlich schwer löslich erwiesen, empfahl es sich, von vornherein die wäßrigen Höchstkonzentrationen zu benutzen. Und zwar prüfte ich zunächst die durch mehrstündiges Schütteln der betreffenden in Wasser suspendierten Stoffe auf der Maschine hergestellten, gesättigten Lösungen unbekannter Konzentration auf ihre gärhindernde Wirkung. 10 ccm der Lösung wurden mit 0,05 g

Hefe und 0,1 g Traubenzucker in Porzellanschälchen angerührt und das Gemisch in Einhornröhrchen gefüllt. Diese wurden bei 37° in den Brutschrank eingestellt und von je zwei zu zwei Stunden abgelesen, wobei sich bereits eine Differenzierung des Gärverlaufs herausstellte. Nach vierundzwanzig Stunden stellte ich das endgültige Resultat fest. Es lief gleichzeitig eine Kontrollröhre mit 0,05 g Hefe in einprozentiger Traubenzuckerlösung, um die Gärfähigkeit der Hefe festzustellen.

Nach Durchführung der Gärversuche mit diesen wäßrigen Höchstkonzentrationen zeigte es sich, daß keine der Substanzen unter diesen Bedingungen gärverhindernd wirkte. Wohl aber konnte man bei einzelnen Stoffen schwach gärhemmende, bei anderen, so besonders den benzoylierten Verbindungen, gärungssteigernde Wirkung feststellen.

Da es darauf ankam, an Hand von Konzentrationsreihen quantitative Feststellungen über den Wirkungsgrad der Substanzen zu treffen, war ich deshalb genötigt, ein Lösungsmittel zu wählen, welches die Anwendung höherer Konzentrationen ermöglicht. Zu diesem Zwecke kam 5prozentiger Alkohol in Betracht.

Die Untersuchung in Konzentrationsreihen zwecks Ermittlung der niedrigsten gärhindernden Konzentration verlief für die Lösung folgender Substanzen in 5prozentigem Alkohol positiv: p-Acetoxy-benzoesäure-methyl- und -aethylester, p-Chlor-acet-oxy-benzoesäure-methyl- und -propylester. Der p-Propionyl-oxy-benzoesäure-methyl- und -propylester übte eine deutlich hemmende Wirkung aus, erzielte jedoch offenbar wegen zu geringer Löslichkeit in 5prozentig alkoholischer Lösung keine völlige Hinderung. Die gefundenen Zahlwerte sind in folgender Tabelle angegeben:

Name der Verbindung	Hemm. Konz. in Gew.-%	Hemm. Konz. in Millimol/Liter
p-Acet-o-b-methyl	0,075	3,87
p-Acet-o-b-aethyl	0,075	3,65
p-Cl-Acet-o-b-methyl	0,035	1,21
p-Cl-Acet-o-b-propyl	0,035	1,1

Die vorliegende Arbeit wurde vom Winter-Semester 1929/30 bis zum Sommer-Semester 1931 im pharmazeutisch-chemischen Laboratorium von Professor Dr. phil. et rer. pol. Theodor Sabalitschka ausgeführt, dem ich hiermit für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Unterstützung danke, die er mir bei ihrer Durchführung zuteil werden ließ.

Zu Dank verpflichtet fühle ich mich ebenfalls Herrn Professor Dr. Mannich, durch dessen stetes Entgegenkommen mir die Benutzung von Apparaturen im pharmazeutischen Institut ermöglicht wurde.

Lebenslauf.

Ich, Jakob Mendelsohn, Sohn des Kaufmanns Moses Mendelsohn und seiner Frau Rosa geb. Salz, wurde am 25. März 1906 zu Posen geboren, wo ich das Friedrich-Wilhelm-Gymnasium bis zur Untertertia besuchte. Im Januar 1920 siedelten wir, da die Provinz Posen inzwischen an Polen gefallen war, nach Berlin-Wilmersdorf über, wo ich bis Winter 1925 das Fichte-Gymnasium besuchte. Nach meinem Abiturium ließ ich mich zum Wintersemester 1925 an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin bei der philosophischen Fakultät immatrikulieren, machte daselbst im November 1928 mein erstes, im Dezember 1929 mein zweites Verbandsexamen und begann meine Doktorarbeit. Ich besuchte Vorlesungen und Uebungen bei folgenden Professoren und Dozenten: Markwaldt, Pschorr, Rosenheim, Simon, Bodenstein, Wolf, Bonhöffer, Steudel, Nernst, Wehnelt, Kock (T.-H.), Diels, Miehe (L.-H.), Hahn, Maier, Dessoir, Baumgardt.